



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 54 228 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 199 54 228.7
㉔ Anmeldetag: 4. 11. 1999
㉕ Offenlegungstag: 13. 9. 2001

㉙ Int. Cl.⁷:
C 07 D 493/08
C 07 D 417/06
C 07 D 405/06
C 07 D 407/04
A 61 P 35/00
// (C07D 493/08,
325:00)C07D 313:00

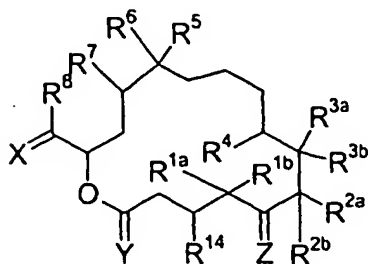
DE 199 54 228 A 1

㉚ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

㉛ Erfinder:
Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Schwede,
Wolfgang, Dr., 13467 Berlin, DE; Skuballa, Werner,
Dr., 13465 Berlin, DE; Buchmann, Bernd, Dr., 16540
Hohen Neuendorf, DE; Hoffmann, Jens, Dr., 16567
Mühlenbeck, DE; Lichtner, Rosemarie, Dr., 10823
Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤4 6-Alkenyl- und 6-Alkynyl-Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten
- ⑤7 Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 6-Alkenyl- und 6-Alkynyl-Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I



I,

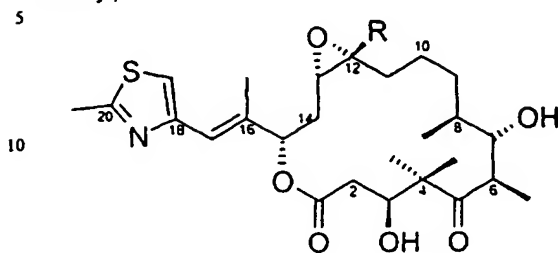
worin
R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X, Y und Z die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben. Die neuen Verbindung interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Außerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Pso-

riasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

DE 199 54 228 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R = CH₃)

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumormorlinen sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z. B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642–9647 beschrieben sind, erfolgen.

Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543–544 beschrieben.

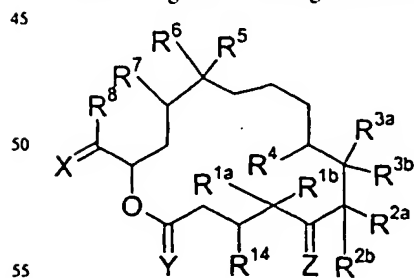
Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268–272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960–7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974–7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181–2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

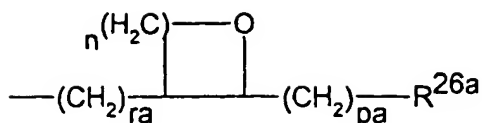
Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



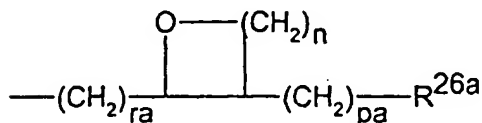
I,

60 worin

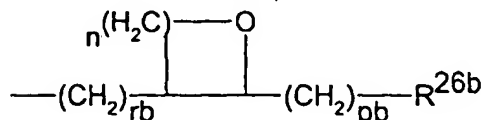
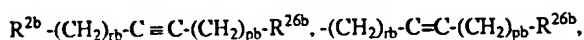
R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine -(CH₂)-O-(CH₂)-Gruppe, R^{2a} Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, -(CH₂)_n-C≡C-(CH₂)_{pa}-R^{26a}, -(CH₂)_n-C=C-(CH₂)_{pa}-R^{26a}



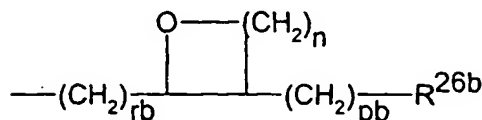
5



10



15



20

25

ra, rb gleich oder verschieden sind und 0 bis 4,

pa, pb gleich oder verschieden sind und 0 bis 3,

n 0 bis 5,

R^{3a} Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R¹⁴ Wasserstoff, OR^{14a}, Hal,

R^{3b} OPG¹⁴,

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, Hal, OR²⁵, CN,

R²⁵ Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG⁵,

R^{26a}, R^{26b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₁₀-Acyl, oder, falls pa bzw. pb > 0 sind, eine Gruppe OR²⁷,

R²⁷ Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG⁶,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, (CH₂)_s-A,

wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

A für OR²² oder Hal,

R²² für Wasserstoff oder PG⁴ stehen,

R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R⁸ Wasserstoff, Halogen, CN, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,

wobei

R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG³,

R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰ und

R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹²,

wobei

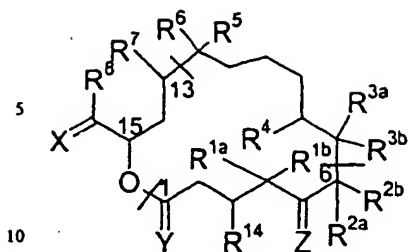
R¹² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG² ist,

Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bedeuten.

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I angedeutet.

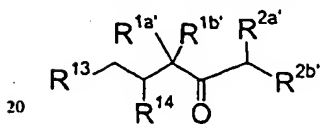
60

65



I,

A bedeutet ein C₁-C₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel

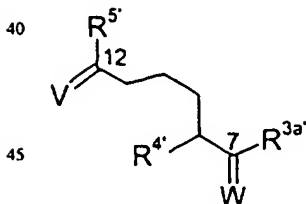


A,

worin

- 25 R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'} und R^{2b'} die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und
 R¹³ CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,
 R¹⁴ Wasserstoff, OR^{14a}, HAl, OSO₂R^{14b},
 R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)₆-Gruppe oder gemeinsam eine
 CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,
 30 R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₁-C₂₀-Aralkyl,
 R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine
 -(CH₂)₄-Gruppe,
 o 2 bis 4,
 q 3 bis 6,
 35 einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
 freie Hydroxylgruppen in R¹³ und R¹⁴ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R¹³ ketalisiert, in einen
 Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

B steht für ein C₇-C₁₂-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel

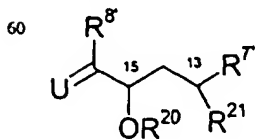


B

worin

- 50 R^{3a'}, R^{4'} und R^{5'} die bereits für R^{3a}, R⁴ und R⁵ genannten Bedeutungen haben, und
 V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁷, eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
 zweigt sein kann oder H/OR¹⁶,
 W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
 55 zweigt sein kann oder H/OR¹⁸,
 R¹⁶, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹,
 R¹⁷, R¹⁹ unabhängig voneinander C₁-C₂₀-Alkyl, bedeuten.

C steht für ein C₁₃-C₁₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



C

worin

R^8 die bereits in der allgemeinen Formel I für R^8 genannte Bedeutung hat und
 R^7 ein Wasserstoffatom,
 R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^2 ,
 R^{21} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3 , ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$
 (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ ($Q = C_1-C_{10}$ -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxid-
 rest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),
 U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxigruppe, die geradkettig oder ver-
 zweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,
 wobei
 R^{23} für einen C_1-C_{20} -Alkylrest,
 R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3 ,
 R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und
 R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,
 bedeuten.
 Als Alkylgruppen $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R^{19}, R^{23}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b}$ und R^{28}
 sind gerad- oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl,
 Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.
 Die Alkylgruppen $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R^{19}, R^{23}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b}$ und R^{28}
 können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1-C_4 -Alkoxygruppen, C_6-C_{12} -
 Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).
 Als Arylrest $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b}$ und R^{28} kommen substituierte
 und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B.
 Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl,
 die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$,
 $-N_3$, $-CN$, C_1-C_{20} -Alkyl, C_1-C_{20} -Acyl, C_1-C_{20} -Acyloxy-Gruppen, in Frage.
 Die Aralkylgruppen in $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{24}, R^{26a}, R^{26b}$ und R^{28} können im
 Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkyl-
 reste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienyl-
 ethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H ,
 CO_2 -Alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1-C_{20} -Alkyl, C_1-C_{20} -Acyl, C_1-C_{20} -Acyloxy-Gruppen.
 Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten,
 wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.
 Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C_1-C_{20} -Alkyl, C_4-C_7 -Cycloal-
 kyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, C_1-C_{20} -Acyl sowie Aroyl zu nen-
 nen.
 Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht.
 Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispiels-
 weise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-,
 Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Ni-
 trobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z. B. Formyl,
 Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert
 sein können, in Frage.
 Die Acylgruppen PG^1 bzw. PG^2 in R^9, R^{12}, R^{26a} und R^{26b} können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-,
 Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.
 Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.
 Die für V, W und X mögliche C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxigruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentyl-
 ketalgruppe.
 Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-
 in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-
 tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetrame-
 thyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethe-
 nyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-
 en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-
 tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(F))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-
 1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-
 tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(F))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-
 7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-
 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 65

- [illegible]

DE 199 54 228 A 1

[illegible]

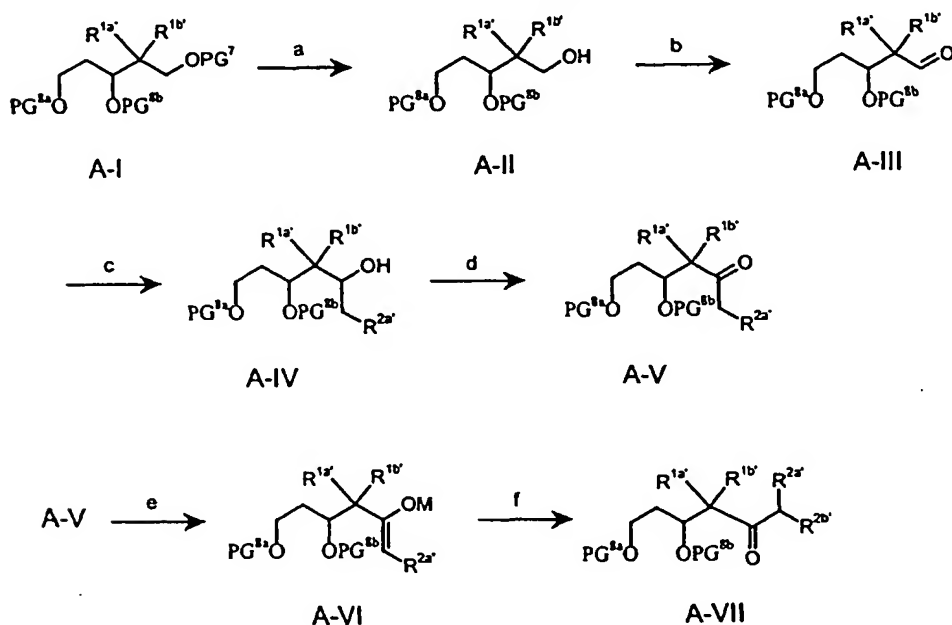
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-
7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-
10 7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethe-
nyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra-
methyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
15 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxa-
zol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-
(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-
20 yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra-
methyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-
4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
25 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra-
methyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-
4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-
30 7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trime-
thylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-
(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
35 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trime-
thylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-
(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trime-
40 thylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dime-
thyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(F),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethe-
nyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
45 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-
9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(F),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethe-
nyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-
50 dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-
8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-
7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
55 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-tri-
methylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-
9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-
60 4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(F))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dime-
thyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-tri-
methylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(F))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-di-
methyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-
8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.

Darstellung der Teilfragmente A

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich ausgehend von den in WO 99/07692 beschriebenen Vorstufen wie beispielsweise A-I herstellen. Dies wird beispielhaft in Schema 1 weiter ausgeführt.

Schema 1

Schritt a (A-I \Rightarrow A-II)

Die durch PG⁷ in A-I geschützte Hydroxylgruppe wird freigesetzt. Als Schutzgruppe PG⁷ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z. B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Eine Übersicht befindet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Als Schutzgruppen PG^{7a} und PG^{7b} kommen die bereits für PG⁷ genannten Gruppen sowie gemeinsam eine -CR^{28a}R^{28b}-Gruppe, worin R^{28a} und R^{28b} gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aryl bedeuten, in Frage.

Bevorzugt sind solche -CR^{28a}R^{28b}-Schutzgruppen, worin R^{28a} und R^{28b} C₁-C₈-Alkyl oder R^{28a} Wasserstoff und R^{28b} Aryl bedeuten.

Besonders bevorzugt ist eine -C(CH₃)₂-Gruppe.

DE 199 54 228 A 1

Die Schutzgruppe PG⁷ wird nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt b (A-II \Rightarrow A-III)

Die Oxidation des primären Alkohols in A-II zum Aldehyd A-III erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methylmorpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt c (A-III \Rightarrow A-IV)

Die Umsetzung der Aldehyde A-III zu Alkoholen der Formel A-IV erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der theoretischen Formel $M-CH_2R^{2a}$, worin M für Indium, ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^{2a} die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt d (A-IV \Rightarrow A-V)

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-IV zum Keton A-V erfolgt nach den, unter Schritt b) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt e (A-V \Rightarrow A-VI)

Zur optionalen Einführung eines Restes R^{2b} , der außer Wasserstoff die bereits genannten Bedeutungen besitzen kann, wird das Keton der allgemeinen Formel A-V unter Verwendung starker Basen wie vorzugsweise Lithiumdiisopropylamid in das Enolat mit M in der Bedeutung des Gegenkations überführt.

Schritt f (A-VI \Rightarrow A-VII)

Das Enolat der Formel A-VI wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel $X-R^{2b}$, worin X ein Halogen oder eine sonstige Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Alkyl- oder Arylsulfonat repräsentiert, umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Darstellung der Teilfragmente B

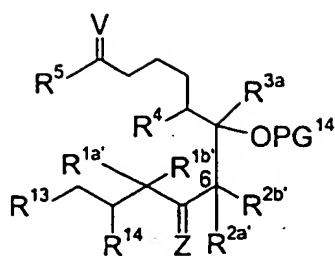
Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel B lassen sich wie in WO 99/07692 beschrieben herstellen.

Darstellung der Teilfragmente C

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 und WO 99/07692 beschrieben herstellen.

Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I erfolgt ebenfalls analog wie in WO 99/07692 für zahlreiche Epothilon-Derivate beschrieben ist, mit der Abweichung, daß in den bekannten Derivaten in 6-Position kein ungesättigter Rest steht. WO 99/07692 belegt schon die allgemeine Anwendbarkeit des nachfolgend für die erfindungsgemäßen Verbindungen beschriebenen Synthesepinzips. Außerdem gehen aus WO 99/07692 zahlreiche Synthesebausteine der allgemeinen Formeln A, B und C hervor, mit denen, gegebenenfalls in modifizierter Form im Falle der erfindungsgemäßen Substitution am Kohlenstoffatom 6, sich weitere der hier beanspruchten Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten lassen. Synthesebausteine der allgemeinen Formel C, in denen als R^8 ein Halogenatom, insbesondere ein Fluoratom, vorhanden ist, sind Gegenstand der DE 199 07 480.1.

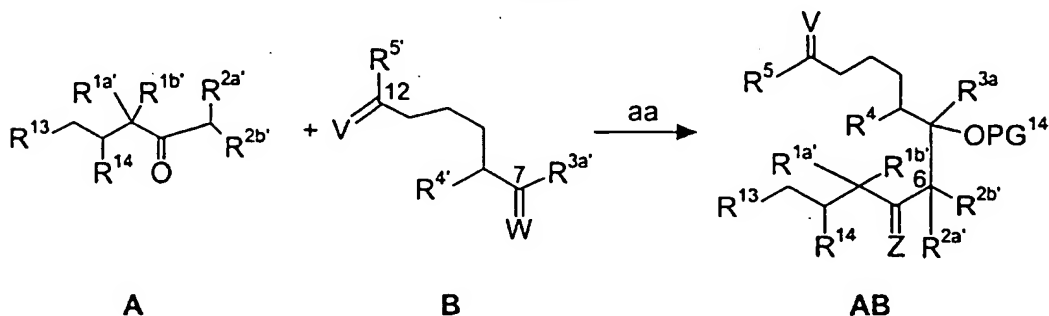
Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



AB,

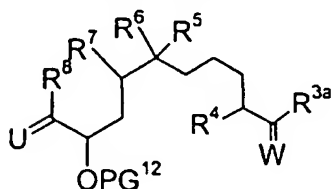
worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a} , R^4 , R^5 , R^{13} , R^{14} , V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 2 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 2

Schritt aa ($A + B \Rightarrow AB$)

Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

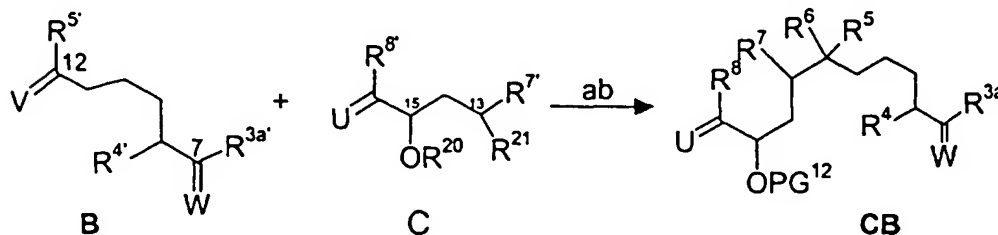
Teilfragmente der allgemeinen Formel BC



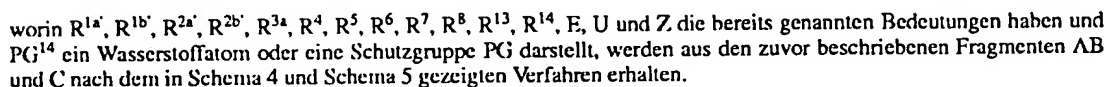
BC,

worin R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , U und W die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{12} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

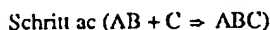
Schema 3



Teilfragmente der allgemeinen Formel $ABC (AB + C)$



Schema 4



Schema 5



14

DE 199 54 228 A 1

Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Schritt ae ($ABC \Rightarrow I$)

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Carbonsäure CO_2H und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung eines Sauerstoffatoms besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z. B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

Schritt af ($ABC \Rightarrow I$)

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OH und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen.

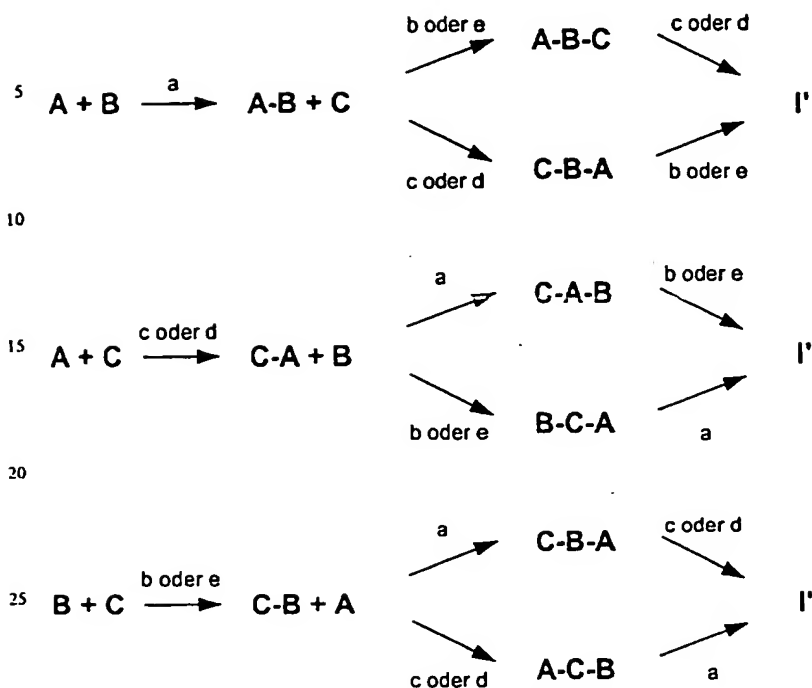
Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2IHal oder CH_2OSO_2Alkyl oder CH_2OSO_2Aryl oder $CH_2OSO_2Aralkyl$ und PG^{12} ein Wasserstoffatom darstellt, fassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylhexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, zyklisieren.

Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Verknüpfungsmöglichkeiten	Verknüpfungsmethoden a bis e	Voraussetzungen
$A + B \Rightarrow A-B$	a: Aldol (siehe Schema 2)	$Z = W = \text{Sauerstoff}$
$B + C \Rightarrow B-C$	b: Wittig (analog Schema 3) e: McMurry	$U = \text{Sauerstoff und } R^{21} = \text{Wittigsalz, Phosphinoxid oder Phosphonat}$ $U = V = \text{Sauerstoff}$
$A + C \Rightarrow A-C$	c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 4-Dimethylaminopyridin) d: Veretherung (z.B. nach Mitsunobu)	$R^{13} = CO_2R^{13b}$ oder $COHal$ und $R^{20} = \text{Wasserstoff}$ $R^{13} = CH_2OH$ und $R^{20} = \text{Wasserstoff oder } SO_2\text{-Alkyl oder } SO_2\text{-Aryl oder } SO_2\text{-Aralkyl}$

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 6 angegeben, verknüpfen:

Schema 6



Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, BC, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

Die Erfindung betrifft weiterhin alle Prodrugformulierungen dieser Verbindungen, d. h. alle Verbindungen, die in vivo eine bioaktive Wirkstoffkomponente der allgemeinen Formel I freisetzen.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis, der multiplen Sklerose oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z. B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Anthracycline wie z. B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z. B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z. B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z. B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z. B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z. B. Colchicin, Combretastatin A-4, Discodermolide und seine Analoga,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z. B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z. B. Lometrexol, Gemcitabin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z. B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z. B. von PDGF, EGF, TGF β , EGF) wie z. B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z. B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofosin, 8-Cl-cAMP,
- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z. B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z. B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z. B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z. B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z. B. PGI $_2$, PGE $_1$, 6-Oxo-PGE $_1$ sowie deren stabiler Derivate (z. B. Ilprost, Cicaprost, Misoprostol).

- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorstadium fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d. h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z. B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1–100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1–1000 mg pro Tag.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Herstellung von (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan.

Variante I

Beispiel 1a

(3RS,4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-8-(trimethylsilyl)-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 6,33 g (34 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-1-oxoprop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man portionsweise unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit der Lösung von insgesamt 50 mmol 5-Trimethylsilylpent-4-in-1-yl-magnesiumbromid in Tetrahydrofuran, läßt auf 60°C erwärmen und rührt 1,5 Stunden. Man gießt auf Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,22 g (19 mmol, 56%) der chromatographisch trennbaren 3R- und 3S-Epimeren der Titelverbindung sowie 1,35 g (4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan jeweils als farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,14 (9H), 0,73+0,88 (3H), 0,91 (3H), 1,28–1,93 (12H), 2,21–2,33 (2H), 3,40–3,72 (2H), 3,80–4,03 (3H) ppm.

Beispiel 1b

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-8-(trimethylsilyl)-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 6,22 g (19 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindungen in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 20 Kugeln), 4,01 g N-Methylmorpholino-N-oxid, 335 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,17 g (15,9 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,15 (9H), 1,07 (3H), 1,13 (3H), 1,28–1,36 (1H), 1,33 (3H), 1,41 (3H), 1,53–1,81 (3H), 2,22 (2H), 2,62 (2H), 3,85 (1H), 3,97 (1H), 4,06 (1H) ppm.

Beispiel 1c

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(5-Hydroxy-2,6-dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(5-Hydroxy-2,6-dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

Die Lösung von 1,33 ml Diisopropylamin in 35 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –30°C, versetzt mit 4,28 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt

noch 15 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 2,87 g (8,84 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 35 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man langsam mit der Lösung von 3,93 g (10,3 mmol) (2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptanal, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 35 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 1 Stunde in gesättigte

- 5 Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben Ausgangsmaterial 2,40 g (3,39 mmol, 38%) der Titelverbindung A sowie 1,52 g (2,15 mmol, 24%) des Diastereomeren B erhalten.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0,16 (9H), 0,83 (3H), 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,04 (9H), 1,10–1,77 (10H), 1,28 (3H), 1,31 (3H), 1,37 (3H), 1,83–2,03 (2H), 2,19–2,38 (2H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,78–3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,23 (1H), 7,30–7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: δ = 0,13 (9H), 0,86+0,92 (3H), 0,95–1,77 (16H), 1,03 (9H), 1,21+1,25 (3H), 1,32 (3H), 1,40 (3H), 1,88–2,09 (2H), 2,26 (1H), 2,39 (1H), 3,29–3,54 (2H), 3,77–3,90 (2H), 3,96 (1H), 4,18 (1H), 7,31–7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

Beispiel 1d

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-(4-trimethylsilyl-but-3-in-1-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-10-
[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

- 20 Die Lösung von 2,35 g (3,32 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung A in 55 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 3,04 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 0,67 g p-Toluolsulfonsäure und rührt 48 Stunden bei 23°C . Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den
- 25 Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,29 g (2,89 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,05 (9H), 0,88–2,15 (28H), 1,03 (9H), 1,41 (3H), 1,59 (3H), 2,21–2,48 (11H), 3,31–4,53 (9H), 7,30–7,45 (6H), 7,69 (4H) ppm.

Beispiel 1e

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

- 30 Die Lösung von 2,48 g (3,13 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 12,5 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 4 Stunden bei 23°C . Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem
- 40 Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,41 g (2,93 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1f

- 45 (4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-3,10-dioxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 1,27 g (2,63 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,14 g (2,38 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

- 50 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95–2,48 (29H), 0,98+1,01 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 3,29–3,47 (2H), 3,64–4,04 (4H), 4,20+4,32 (1H), 4,39+4,50 (1H) ppm.

Beispiel 1g

- 55 (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

- Die Suspension von 2,87 g (3,57 mmol) (5E,3S)-[3-[[[1,1-Dimethylethyl]diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-triphenyl-phosphoniumiodid, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 11 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,72 ml einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und läßt auf 23°C erwärmen. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 1,14 g (2,38 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung in 11 ml Tetrahydrofuran, läßt 2 Stunden rühren, gießt auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 20% Ausgangsmaterial 860 mg (0,98 mmol, 41%) der Titelverbindung erhalten.
- 65 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,82–2,41 (41H), 1,05 (9H), 2,00 (3H), 3,23–3,45 (2H), 3,60–4,02 (3H), 4,08–4,51 (3H), 4,92–5,24 (1H), 6,16–6,76 (1H), 6,92–7,08 (2H), 7,21–7,43 (6H), 7,49–7,72 (5H), 8,55 (1H) ppm.

DE 199 54 228 A 1

Beispiel 1h

Variante I

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 5

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 482 mg (550 µmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 256 mg (401 µmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88–2,48 (35H), 1,42 (3H), 1,64+1,72 (3H), 2,08 (3H), 3,29–3,47 (2H), 3,64–4,04 (4H), 4,12–4,35 (2H), 4,41+4,51 (1H), 5,20 (1H), 6,59 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm. 10

Herstellung von (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan.

Variante II

Beispiel 1i

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-([Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy)-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und
(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-([Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy)-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B) 20

In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,85 g (8,78 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung mit 3,62 g (6,71 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-Trimethyl-9-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-11-(2-pyridyl)-undeca-6,10-dien, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 1,28 g (1,48 mmol, 22%) der Titelverbindung A sowie 1,73 g (2,00 mmol, 30%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,13 (9H), 0,86–2,52 (36H), 1,08 (9H), 1,42+1,58 (3H), 2,01 (3H), 3,32–4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,23 (1H), 6,97–7,09 (2H), 7,21–7,45 (6H), 7,57 (1H), 7,61–7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm. 30

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,12 (9H), 0,77–2,53 (36H), 1,08 (9H), 1,38+1,62 (3H), 2,00 (3H), 3,23–4,86 (9H), 5,02 (1H), 6,23 (1H), 6,96–7,09 (2H), 7,19–7,47 (6H), 7,53–7,76 (5H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 1j

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-([Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy)-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 35

In Analogie zu Beispiel 1d setzt man 1,16 g (1,34 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,12 g (1,18 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,13 (9H), 0,86–2,52 (39H), 1,08 (9H), 2,01 (3H), 3,32–4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,22 (1H), 6,96–7,09 (2H), 7,21–7,44 (6H), 7,56 (1H), 7,61–7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm. 40

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 45

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 1,12 g (1,18 mmol) der nach Beispiel 1j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 654 mg (1,03 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem unter Beispiel 1h, Variante I beschriebenen. 50

Beispiel 1k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrahydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on 55

Die Lösung von 654 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 27 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 588 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 3 Stunden bei 23°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 484 mg (942 µmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90+0,92 (3H), 1,07 (3H), 1,11–2,16 (14H), 1,29 (3H), 1,63+1,42 (3H), 2,00+2,02 (3H), 2,20–2,60 (4H), 2,98 (1H), 3,48–3,67 (2H), 3,78–3,93 (2H), 4,06–4,23 (3H), 5,16+5,24 (1H), 6,52+6,57 (1H), 7,11 (1H), 7,30 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm. 60

65

DE 199 54 228 A 1

Beispiel 1l

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

5

Die Lösung von 673 mg (1,31 mmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung in 37 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C , versetzt mit 2,14 ml 2,6-Lutidin, 2,41 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.-butyldimethylsilylester, läßt innerhalb von 2 Stunden auf 0°C erwärmen und rührt noch 2 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die

10

vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,11 g (1,29 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,01-0,12$ (24H), 0,82–2,33 (55H), 1,08 (3H), 1,22 (3H), 1,60+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,22 (1H), 3,51–3,73 (2H), 3,81 (1H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 5,18 (1H), 6,47 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 1m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hydroxy-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

20

Die Lösung von 1,10 mg (1,13 mmol) der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 14 ml Dichlormethan und 14 ml Methanol versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 312 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 2 Stunden. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im

25

Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 814 mg (950 μmol , 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,01-0,13$ (18H), 0,83–2,33 (47H), 1,12 (3H), 1,23 (3H), 1,61+1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,28 (1H), 3,68 (2H), 3,84 (1H), 4,02–4,18 (2H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

30

Beispiel 1n

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dienal

35

Die Lösung von 0,129 ml Oxalylchlorid in 6,3 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C , versetzt mit 209 μl Dimethylsulfoxid, der Lösung von 814 mg (950 μmol) der nach Beispiel 1m dargestellten Verbindung in 6,3 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 646 μl Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

40

Beispiel 1o

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

50

Die Lösung von 852 mg (max. 950 μmol) der nach Beispiel 1n dargestellten Verbindung in 23 ml Aceton kühlt man auf -30°C , versetzt mit 1,19 ml einer standardisierten, 8 N Chromschwefelsäurelösung und rührt 1 Stunde. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 298 mg (342 μmol , 36% bezogen auf Edukt in Beispiel 1l) der Titelverbindung A sowie 234 mg (269 μmol , 28% bezogen auf Edukt in Beispiel 1l) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

55

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = -0,02-0,15$ (18H), 0,81–0,99 (30H), 1,05–2,3 (15H), 1,12 (3H), 1,24 (3H), 1,71 (3H), 1,92 (3H), 2,38 (1H), 2,51 (1H), 3,27 (1H), 3,80 (1H), 4,17 (1H), 4,43 (1H), 5,23 (1H), 6,67 (1H), 7,18 (1H), 7,36 (1H), 7,72 (1H), 8,62 (1H) ppm.

60

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = -0,01-0,19$ (18H), 0,80–0,96 (30H), 1,00–2,45 (16H), 1,13 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 1,94 (3H), 2,54 (1H), 3,28 (1H), 3,88 (1H), 4,13 (1H), 4,40 (1H), 5,12 (1H), 6,49 (1H), 7,18 (1H), 7,38 (1H), 7,71 (1H), 8,62 (1H) ppm.

65

DE 199 54 228 A 1

Beispiel 1p

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 298 mg (342 µmol) der nach Beispiel 1o dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 294 mg (max. 342 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 1q

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 294 mg (max. 342 µmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 2,6 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 30 ml Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 284 µl Triethylamin, 268 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 20 Minuten. Man tropft diese Lösung innerhalb von 4,5 Stunden zu der Lösung von 434 mg 4-Dimethylaminopyridin in 132 ml Toluol und rührt 0,5 Stunden bei 23°C nach. Man engt ein, nimmt ein wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 136 mg (184 µmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,08 (3H), 0,13 (9H), 0,80-2,32 (12H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 0,99 (3H), 1,15 (3H), 1,24 (3H), 1,68 (3H), 2,13 (3H), 2,47 (1H), 2,59-2,89 (3H), 3,11 (1H), 4,00 (1H), 4,06 (1H), 5,00 (1H), 5,18 (1H), 6,57 (1H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 20 mg (27 µmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon portionsweise mit insgesamt 0,57 ml HF-Pyridin-Komplex und rührt bei 23°C 24 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 9,1 mg (17,9 µmol, 66%) der Titelverbindung als farbloses Öl sowie mg Monosilyl-ether.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,09 (6H), 1,19-2,12 (11H), 1,38 (3H), 6,9 (3H), 2,06 (3H), 2,21-2,41 (3H), 2,50 (1H), 2,63 (1H), 2,68 (1H), 3,53 (1H), 3,70 (1H), 4,42 (1H), 4,59 (1H), 5,12 (1H), 5,22 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 2

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 2a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 25 mg (34 µmol) der nach Beispiel 1q dargestellten Verbindung in 3 ml Ethanol versetzt man mit 25 µl Pyridin, einer katalytischen Menge von Palladium auf Bariumsulfat (10%ig) und hydriert unter 1 Atmosphäre Wasserstoff. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Laugmittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 13 mg (18 µmol, 52%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,10 (3H), 0,06 (3H), 0,11 (6H), 0,80-2,20 (11H), 0,83 (9H), 0,92 (9H), 0,98 (3H), 1,12 (3H), 1,19 (3H), 1,67 (3H), 2,12 (3H), 2,43 (1H), 2,55-2,82 (3H), 3,07 (1H), 4,00 (1H), 4,03 (1H), 4,90-5,03 (3H), 5,18 (1H), 5,72 (1H), 6,57 (1H), 7,09 (1H), 7,25 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 2

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 10,3 mg (14 µmol) der nach Beispiel 2a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 5,7 mg (11 µmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 (3H), 1,09 (3H), 0,25-2,38 (13H), 1,36 (3H), 1,70 (3H), 2,07 (3H), 2,48 (1H), 2,63 (1H),

DE 199 54 228 A 1

2,74 (1H), 3,31 (1H), 3,69 (1H), 4,38 (1H), 4,61 (1H), 4,97 (1H), 5,02 (1H), 5,11 (1H), 5,19 (1H), 5,77 (1H), 6,60 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,54 (1H) ppm.

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 3a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 234 mg (269 µmol) der nach Beispiel 1o dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 229 mg (max. 269 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 3b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 229 mg (max. 269 µmol) der nach Beispiel 3a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 112 mg (152 µmol, 56%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (3H), 0,11 (6H), 0,15 (3H), 0,80-2,30 (33H), 1,13 (3H), 1,21 (3H), 1,62 (3H), 2,16 (3H), 2,40-2,72 (4H), 3,10 (1H), 3,91 (1H), 4,46 (1H), 5,22 (1H), 5,30 (1H), 6,56 (1H), 7,09 (1H), 7,20 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 3

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 72 mg (98 µmol) der nach Beispiel 3b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 32 mg (63 µmol, 64%) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,04 (3H), 1,30-2,71 (16H), 1,32 (3H), 1,61 (3H), 2,10 (3H), 3,63 (1H), 3,70 (1H), 3,86 (1H), 3,99 (1H), 4,48 (1H), 5,10 (1H), 5,41 (1H), 6,58 (1H), 7,13 (1H), 7,33 (1H), 7,68 (1H), 8,54 (1H) ppm.

Beispiel 4

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Die Lösung von 5 mg (10 µmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 1 ml Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -20°C mit 11,3 µl einer 20%igen Lösung von Trifluoessigsäure in Dichlormethan und 5,6 mg m-Chlorperbenzoesäure (60%ig). Man rührt 18 Stunden bei -18°C, gießt auf gesättigte Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Natriumhydrogencarbonatlösung, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Lauf- und Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol. Isoliert werden 1,3 mg (2,5 µmol, 25%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 2,0 mg (3,8 µmol, 39%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 1,01 (3H), 1,07 (3H), 1,23-2,20 (13H), 1,30 (3H), 1,46 (3H), 2,10 (3H), 2,26 (1H), 2,40 (1H), 2,58 (1H), 2,82 (1H), 2,97 (1H), 3,63 (2H), 4,39 (1H), 5,22 (1H), 5,47 (1H), 6,61 (1H), 7,15 (1H), 7,28 (1H), 7,69 (1H), 8,55 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,98 (3H), 1,08 (3H), 1,27-2,19 (13H), 1,32 (3H), 1,43 (3H), 2,12 (3H), 2,30 (1H), 2,48 (1H), 2,70 (1H), 2,96 (1H), 3,15 (1H), 3,47 (1H), 3,57 (1H), 4,01 (1H), 4,49 (1H), 5,50 (1H), 6,67 (1H), 7,12 (1H), 7,27 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 5

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 6,6 mg (13 µmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,4 mg (2,7 µmol, 20%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 0,9 mg (1,7 µmol, 13%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farblosen Schaum.

DE 199 54 228 A 1

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,21–2,05 (12H), 1,30 (3H), 1,40 (3H), 2,10 (3H), 2,16 (1H), 2,38 (1H), 2,57 (1H), 2,81 (1H), 2,97 (1H), 3,44 (1H), 3,63 (1H), 4,38 (1H), 4,98 (1H), 5,02 (1H), 5,28 (1H), 5,45 (1H), 5,77 (1H), 6,62 (1H), 7,18 (1H), 7,31 (1H), 7,71 (1H), 8,56 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,94 (3H), 1,05 (3H), 1,18–2,17 (13H), 1,30 (3H), 1,38 (3H), 2,12 (3H), 2,48 (1H), 2,62 (1H), 2,95 (1H), 3,28 (1H), 3,30 (1H), 3,50 (1H), 3,96 (1H), 4,41 (1H), 4,95 (1H), 5,00 (1H), 5,52 (1H), 5,25 (1H), 6,73 (1H), 7,18 (1H), 7,33 (1H), 7,71 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 6

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 14 mg (27 µmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 7,8 mg (15 µmol, 55%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 4,7 mg (9 µmol, 33%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 0,93 (3H), 1,04 (3H), 1,23–2,19 (13H), 1,29 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 2,28 (1H), 2,48–2,65 (2H), 2,71 (1H), 2,89 (1H), 3,57 (1H), 3,83 (1H), 4,36 (1H), 4,47 (1H), 5,51 (1H), 6,63 (1H), 7,12 (1H), 7,28 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,96 (3H), 1,10 (3H), 1,21–2,18 (13H), 1,26 (3H), 1,40 (3H), 2,10 (3H), 2,29 (1H), 2,61 (2H), 2,86 (1H), 2,99 (1H), 3,58 (1H), 3,79 (2H), 4,37 (1H), 5,46 (1H), 6,61 (1H), 7,12 (1H), 7,26 (1H), 7,66 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 7

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 2a setzt man 14 mg (27 µmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 4,1 mg (8 µmol, 29%) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,30 (3H), 1,36–2,68 (16H), 1,61 (3H), 2,09 (3H), 3,43 (1H), 3,70 (1H), 4,17 (1H), 4,45 (1H), 4,94 (1H), 5,00 (1H), 5,09 (1H), 5,39 (1H), 5,72 (1H), 6,58 (1H), 7,12 (1H), 7,35 (1H), 7,67 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Beispiel 8

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 4,1 mg (8 µmol) der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,7 mg (3,2 µmol, 40%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 0,4 mg (0,8 µmol, 9%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 0,91 (3H), 1,02 (3H), 1,13–2,17 (15H), 1,28 (3H), 1,38 (3H), 2,11 (3H), 2,53 (2H), 2,87 (1H), 2,96 (1H), 3,38 (1H), 3,78 (1H), 4,35 (1H), 4,37 (1H), 4,95 (1H), 5,00 (1H), 5,50 (1H), 5,76 (1H), 6,64 (1H), 7,12 (1H), 7,30 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,92 (3H), 1,09 (3H), 1,18–2,13 (15H), 1,26 (3H), 1,38 (3H), 2,08 (3H), 2,49–2,60 (2H), 2,85–2,99 (2H), 3,39 (1H), 3,72 (1H), 3,89 (1H), 4,28 (1H), 4,92–5,06 (2H), 5,45 (1H), 5,76 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,26 (1H), 7,68 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 9

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 9a

(3R,4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 5,5 g (30 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-1-oxoprop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, mit Prop-2-en-1-yl-magnesiumbromid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,84 g (15,8 mmol, 53%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

DE 199 54 228 A 1

Beispiel 9b

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 3,84 g (15,8 mmol) der nach Beispiel 9a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,0 g (12,5 mmol, 79%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,14 (3H), 1,33 (4H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,29 (2H), 2,60 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H), 4,96 (1H), 5,02 (1H), 5,81 (1H) ppm.

Beispiel 9c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-methylthiazol-4-yl)-4-(prop-2-en-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und
 (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-methylthiazol-4-yl)-4-(prop-2-en-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,07 g (8,61 mmol) der nach Beispiel 9b dargestellten Verbindung mit 2,01 g (4,61 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-Trimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-11-(2-methylthiazol-4-yl)-undeca-6,10-dien, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 995 mg (1,47 mmol, 32%) der Titelverbindung A sowie 784 mg (1,16 mmol, 25%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,01 (3H), 0,07 (3H), 0,85 (3H), 0,90 (9H), 0,98 (3H), 1,00–2,33 (12H), 1,23 (3H), 1,33 (3H), 1,39 (3H), 1,60+1,67 (3H), 2,00 (3H), 2,46 (1H), 2,72 (3H), 2,99 (1H), 3,34 (1H), 3,49 (1H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,09 (1H), 4,13 (1H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,13 (1H), 5,71 (1H), 6,44 (1H), 6,93 (1H) ppm.
¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,00 (3H), 0,03 (3H), 0,88 (9H), 0,94 (3H), 1,03–1,72 (7H), 1,08 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (3H), 1,39 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,89–2,08 (2H), 1,99 (3H), 2,17–2,51 (4H), 2,71 (3H), 2,74+2,87 (1H), 3,31 (1H), 3,57 (1H), 3,84 (1H), 3,95 (1H), 4,03–4,17 (2H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,13 (1H), 5,73 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 9d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 1,33 g (1,97 mmol) der nach Beispiel 9c dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,02 g (1,60 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,07 (3H), 0,89 (12H), 1,00–2,38 (12H), 1,04+1,07 (3H), 1,23+1,25 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,97+1,99 (3H), 2,52 (1H), 2,67–2,89 (1H), 2,73+2,77 (3H), 3,01 (1H), 3,33 (1H), 3,40–3,53 (1H), 3,74–3,93 (3H), 4,03–4,19 (2H), 5,00 (1H), 5,06 (1H), 5,10+5,20 (1H), 5,71 (1H), 6,42 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Beispiel 9e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1l setzt man 1,02 g (1,60 mmol) der nach Beispiel 9d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,46 g (1,49 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,11 (24H), 0,83–0,98 (39H), 1,01–1,62 (8H), 1,07 (3H), 1,20 (3H), 1,59+1,67 (3H), 1,97 (1H), 2,00 (3H), 2,19–2,34 (3H), 2,48 (1H), 2,72 (3H), 3,13 (1H), 3,57 (1H), 3,67 (1H), 3,78 (1H), 3,87 (1H), 4,09 (1H), 4,93 (1H), 4,99 (1H), 5,15 (1H), 5,77 (1H), 6,46 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Beispiel 9f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hydroxy-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 1,45 g (1,48 mmol) der nach Beispiel 9e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,19 g (1,37 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,01–0,14 (18H), 0,82–0,97 (30H), 1,04–1,70 (7H), 1,09 (3H), 1,19 (3H), 1,59+1,68 (3H), 1,84 (3H), 2,08 (3H), 2,00 (3H), 2,18–2,36 (3H), 2,47 (1H), 2,71 (3H), 3,13 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,04 (1H), 4,10 (1H), 4,96 (1H), 5,01 (1H), 5,14 (1H), 5,77 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 9g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dienal

In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 1,18 g (1,37 mmol) der nach Beispiel 9f dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 1,25 g (max. 1,37 mmol) der Titelverbindung als gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 9h

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B) 5

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 1,25 g (max. 1,37 mmol) der nach Beispiel 9g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 302 mg (0,34 mmol, 25%) der Titelverbindung A sowie 230 mg (0,26 mmol, 19%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl. 10

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,02-0,15 (18H), 0,82-0,97 (30H), 1,05-2,53 (14H), 1,12 (3H), 1,17 (3H), 1,70 (3H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,17 (1H), 3,72 (1H), 4,16 (1H), 4,37 (1H), 4,94 (1H), 4,99 (1H), 5,20 (1H), 5,73 (1H), 6,66 (1H), 6,93 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,03-0,15 (18H), 0,81-0,95 (30H), 1,01-2,50 (13H), 1,12 (3H), 1,18 (3H), 1,57 (3H), 1,95 (3H), 2,60 (1H), 2,70 (3H), 3,22 (1H), 3,79 (1H), 4,08 (1H), 4,32 (1H), 4,94 (1H), 5,00 (1H), 5,11 (1H), 5,74 (1H), 6,46 (1H), 6,93 (1H) ppm. 15

Beispiel 9i

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure 20

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 302 mg (0,34 mmol) der nach Beispiel 9h dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 296 mg (max. 0,34 mmol) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt. 25

Beispiel 9j

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 30

In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 296 mg (max. 0,34 mmol) der nach Beispiel 9i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 166 mg (0,22 mmol, 65%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,10 (3H), 0,09 (3H), 0,11 (3H), 0,13 (3H), 0,86 (9H), 0,80-2,85 (13H), 0,94 (9H), 1,00 (3H), 1,10 (3H), 1,20 (3H), 1,68 (3H), 2,10 (3H), 2,71 (3H), 3,11 (1H), 4,01 (2H), 4,85-5,03 (3H), 5,16 (1H), 5,78 (1H), 6,57 (1H), 6,98 (1H) ppm. 35

Beispiel 9

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 40

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 25 mg (34 μmol) der nach Beispiel 9j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 10 mg (19 μmol, 57%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,03 (3H), 1,05 (3H), 1,20-2,74 (14H), 1,30 (3H), 1,69 (3H), 2,07 (3H), 2,69 (3H), 3,33 (1H), 3,69 (1H), 3,72 (1H), 4,23 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,12 (1H), 5,21 (1H), 5,76 (1H), 6,57 (1H), 6,96 (1H) ppm. 45

Beispiel 10

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) 50

Die Lösung von 8,0 mg (15,5 μmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung in 1 ml Acetonitril versetzt man mit 89 μl einer 1 M Lösung von Natriummethyldiamin-tetracetat, kühlt auf 0°C und versetzt mit 148 μl 1,1,1-Trifluoräceton sowie einem Gemisch aus 22 mg Oxon und 41 mg Natriumhydrogencarbonat. Man läßt 5 Stunden reagieren, gießt auf Natriumthiosulfatlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,2 mg (6 μmol, 39%) der Titelverbindung A sowie 1,0 mg (2 μmol, 12%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl. 55

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,21-1,82 (7H), 1,29 (3H), 1,36 (3H), 1,95-2,06 (2H), 2,11 (3H), 2,30 (1H), 2,40 (1H), 2,48-2,62 (2H), 2,72 (3H), 2,81 (2H), 3,50 (1H), 3,69 (1H), 4,27 (1H), 4,52 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,46 (1H), 5,72 (1H), 6,59 (1H), 6,99 (1H) ppm. 60

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,96 (3H), 1,00 (3H), 1,20-1,91 (8H), 1,29 (3H), 1,34 (3H), 2,04 (1H), 2,09 (3H), 2,33 (1H), 2,42-2,61 (3H), 2,76 (3H), 2,93 (1H), 2,96 (1H), 3,38 (1H), 3,68 (1H), 3,99 (1H), 4,29 (1H), 4,98 (1H), 5,01 (1H), 5,57 (1H), 5,74 (1H), 6,69 (1H), 7,01 (1H) ppm. 65

DE 199 54 228 A 1

Beispiel 11

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 11a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 230 mg (0,26 mmol) der nach Beispiel 9h dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 214 mg (max. 0,26 mmol) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 11b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 214 mg (max. 0,26 mmol) der nach Beispiel 11a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 114 mg (0,15 mmol, 59%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,82–0,94 (21H), 1,12 (3H), 1,15–2,62 (13H), 1,21 (3H), 1,59 (3H), 2,11 (3H), 2,71 (3H), 3,03 (1H), 3,87 (1H), 4,30 (1H), 4,99 (1H), 5,03 (1H), 5,21 (1H), 5,28 (1H), 5,79 (1H), 6,51 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Beispiel 11

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 15 mg (20 µmol) der nach Beispiel 11b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 7,3 mg (14 µmol, 71%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,80–2,62 (13H), 0,99 (3H), 1,01 (3H), 1,26 (3H), 1,60 (3H), 2,04 (3H), 2,69 (3H), 3,49 (1H), 3,73 (1H), 4,01 (1H), 4,12 (1H), 4,42 (1H), 4,94–5,10 (3H), 5,37 (1H), 5,71 (1H), 6,56 (1H), 6,99 (1H) ppm.

Beispiel 12

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,15-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

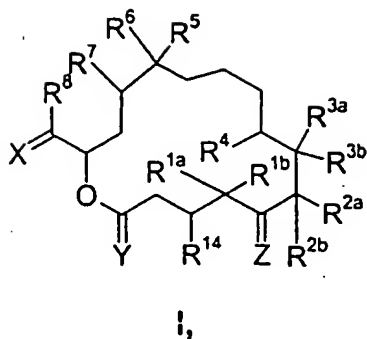
In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 7,3 mg (14 µmol) der nach Beispiel 11 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,3 mg (4,3 µmol, 31%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 2,0 mg (3,7 µmol, 27%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 0,90–2,34 (10H), 0,95 (3H), 1,01 (3H), 1,29 (3H), 1,38 (3H), 2,10 (3H), 2,47–2,62 (3H), 2,72 (3H), 2,88 (2H), 3,48 (1H), 3,80 (1H), 4,19 (1H), 4,32 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,48 (1H), 5,77 (1H), 6,63 (1H), 7,00 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,97 (3H), 1,06 (3H), 1,20–2,12 (9H), 1,25 (3H), 1,34 (3H), 2,08 (3H), 2,28 (1H), 2,46–2,62 (3H), 2,72 (3H), 2,92 (2H), 3,40 (1H), 3,68 (1H), 3,75 (1H), 4,28 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,44 (1H), 5,72 (1H), 6,62 (1H), 6,99 (1H) ppm.

Patentansprüche

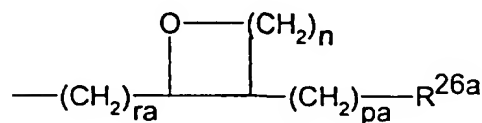
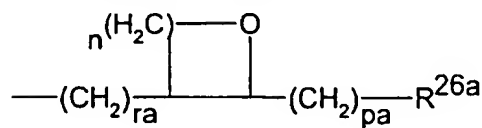
1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



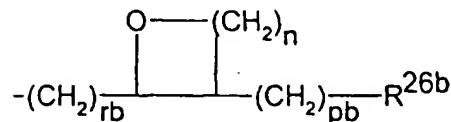
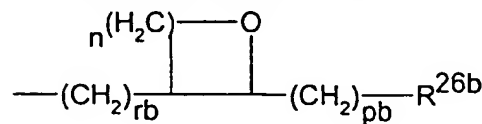
worin

R^{1a} , R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$ -Gruppe mit $m = 1, 2, 3, 4$ oder 5 , eine $-(CH_2)-O-(CH_2)$ -Gruppe,

R^{2a} Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, $-(CH_2)_{ra}-C \equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$, $-(CH_2)_{ra}-C=C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$



R^{2b} $-(CH_2)_{rb}-C \equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $-(CH_2)_{rb}-C=C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,



ra , rb gleich oder verschieden sind und 0 bis 4,
 pa , pb gleich oder verschieden sind und 0 bis 3,
 n 0 bis 5,

R^{3a} Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a} , Hal,

R^{3b} OPG^{14} ,

R^4 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, Hal, OR^{25} , CN,

R^{25} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^5 ,

R^{26a} , R^{26b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, C_1 - C_{10} -Acyl, oder, falls pa bzw. $pb > 0$ sind, eine Gruppe OR^{27} ,

R^{27} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^6 ,

R^5 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_2 - C_{20} -Aralkyl, $(CH_2)_s-A$,

wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

A für OR^{22} oder Hal,

R^{22} für Wasserstoff oder PG^4 stehen,

R^6 , R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R^8 Wasserstoff, Halogen, CN, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3 ,

R^{10} , R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen

Ring stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹²,

wobei

5 R¹² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG² ist,

Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{2a} für ein Wasserstoffatom steht.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{1a} und R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe stehen oder gemeinsam eine Trimethylengruppe bilden.

10 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R⁸ ein Halogenatom oder eine Nitrilgruppe ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R⁸ ein Fluoratom ist.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich

15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

40 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

50 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

DE 199 54 228 A 1

[illegible]

- 65

- tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 40 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 45 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 50 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 55 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 60 (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 65 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dime-

- thyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 5
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 10
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 15
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 20
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 25
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 30
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion 35
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 40
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 45
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 50
7. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
8. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln. 55

60

65

- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.